

Aus der Deutschen Forschungsanstalt für Psychiatrie, Max Planck-Institut,
Neuropathologische Abteilung, München (Direktor: Prof. Dr. GERD PETERS)

Über metachromatische Leukodystrophie

I. Kasuistische Mitteilung

Von

HORSTMAR HOLLÄNDER und HARTMUT PILZ

Mit 2 Textabbildungen, davon 1 farbigen

(Eingegangen am 1. März 1964)

Die metachromatische Leukodystrophie, eine Erkrankung aus dem Formenkreis der diffusen Sklerosen, wurde vor einigen Jahren als Sulfatidspeicherkrankheit erkannt (JATZKEWITZ 1958). Cerebron- und Keratinschwefelsäureester, normalerweise in größeren Mengen nur in der Markscheide vorkommend, werden bei dieser Erkrankung in den verschiedensten Organen, besonders aber im Nervensystem abgelagert.

Das klinische Bild wird von zentralnervösen Symptomen wie Spastik, Blindheit und schwerer Verblödung beherrscht, das pathomorphologische Bild von dem ausgedehnten Markzerfall, der vor allem die Marklager der Großhirnhemisphären betrifft. Die histologischen Veränderungen erhalten ihr besonderes Gepräge durch das massenhafte Auftreten von Sulfatidgranula. Diese, meist an Abräumzellen gebundenen, aber auch frei im Gewebe liegenden Körnchen färben sich mit Sudan III schwach oder gar nicht, mit basischen Farbstoffen aber metachromatisch. Diese auf den Sulfatiden beruhende Chromotropie bedingt braune Metachromasie bei Färbung mit essigsaurem Kresylviolett (v. HIRSCH u. PEIFFER 1955) und erlaubt die elektive Darstellung der Granula mit der Trypaflavin-p-Dimethylaminobenzaldehyd-Methode (HOLLÄNDER 1963, 1964). Obwohl die metachromatische Leukodystrophie meist Kinder betrifft (siehe Teil II), werden auch hin und wieder Fälle im Erwachsenenalter beobachtet. Ein solcher Erwachsenenfall soll im folgenden mitgeteilt werden.

Klinischer Verlauf

Maria E., (DFA 259/61)*, geb. 20. 10. 1928; gest. 13. 4. 1961.

Kind gesunder Eltern, ein Bruder soll als Kind gestorben sein. Sonst keine Geschwister. Angeblich keine Nervenkrankheiten in der Familie.

Nach normaler Geburt und unauffälliger frökh kindlicher Entwicklung kam sie mit 6 Jahren in die Volksschule, die sie 8 Jahre lang als gute Schülerin besuchte. Nach zweijähriger Ausbildung auf einer Haushaltsschule arbeitete sie einige Jahre

* Die klinischen Daten sowie das Gehirn wurden uns freundlicherweise vom Rheinischen Landeskrankenhaus Bedburg-Hau (Landesmedizinaldirektor Dr. GERHARD SCHEURLE) überlassen.

in einem Haushalt und nahm mit 20 Jahren eine Stellung als Arbeiterin in einer Fabrik an, dort war sie tätig, bis sie 27jährig heiratete. Mit 30 Jahren sei wegen Kinderwunsch eine Unterleibsoperation vorgenommen worden, wenig später sei es zu einer Fehlgeburt Mens II gekommen.

Die ersten Krankheitszeichen zeigten sich im Alter von 28 Jahren in Form von Konzentrationsmangel und Merkschwäche. Nach der gynäkologischen Operation kam es zur deutlichen Verschlechterung. Neben häufigem Versprechen, grundlosem Weinen und Lachen traten Schwäche im re. Bein, sowie Unsicherheit in den Händen auf. Die 31jährige wurde dann wegen Verdacht auf das Vorliegen einer multiplen Sklerose zur klinischen Beobachtung eingewiesen. Sie war flach euphorisch, zeigte auffallende Affektinkontinenz, ihre Sprache war skandierend und Merkfähigkeit und Gedächtnis waren herabgesetzt. Die Sehnenreflexe waren re. lebhafter als li., das re. Bein wurde nachgezogen. Die vermutete Diagnose wurde bestätigt und die Pat. in häusliche Pflege entlassen. In den folgenden 12 Monaten nahmen die Beschwerden langsam zu. Neben progredientem geistigem Abbau verschlimmerte sich die Schwäche im re. Bein, so daß die Pat. schließlich ans Bett gefesselt war. Die hinzukommenden Blasen-Mastdarmstörungen gaben Anlaß zur erneuten Einweisung der nun fast 32jährigen. Neben starkem intellektuellem Abbau standen Zwangslachen und -weinen im Vordergrund des psychischen Bildes. Neurologisch bestand allgemeine Hyperreflexie und starker Intentionstremor, der Gang war sehr unsicher und stehen konnte die Pat. nur mit Unterstützung. In der Folgezeit weiterer Abbau bis zur hochgradigen organischen Demenz. Einen Monat vor dem Tode war die Sprache kaum noch verständlich, verwaschen und stoßweise, das Gesicht fettig glänzend und mimikarm; zunehmender Marasmus.

Die 32½jährige Pat. verstarb nach einer Krankheitsdauer von 4 Jahren an einer Bronchopneumonie bei allgemeiner Kachexie. Die Sektion ergab, abgesehen von dem bronchopneumonischen Befund, keine wesentlichen Besonderheiten.

Neuropathologischer Befund

Makroskopische Untersuchung. Das formolfixierte Gehirn ist im ganzen atrophisch, die Windungen sind verschmälert, die Furchen klaffen etwas, die weichen Häute sind leicht getrübt. Die zarten basalen Gefäße verlaufen regelrecht. Brückenfuß und Pyramiden sind auffallend atrophisch. Nach Zerlegung in Frontalscheiben erkennt man eine zusammenhängende, beide Großhirnhemisphärenmarklager einnehmende Veränderung. Das Marklager ist spongiös aufgelockert, von graugelber Farbe und erhöhter ledriger Konsistenz. Die Alteration ergreift kontinuierlich den stark atrophen Balken, verschont aber Stammganglien, Rinde und U-Faserregion. Die Seitenventrikel sind symmetrisch erweitert, weniger deutlich der 3. Ventrikel. Das Rückenmark ist als Ganzes leicht atrophisch. Im Kleinhirn sind bei Betrachtung mit bloßem Auge keine Veränderungen zu erkennen.

Mikroskopische Untersuchung. Im Bereich der Marklager beider Großhirnhemisphären zeigen Markscheidenbilder eine ausgedehnte Entmarkung (Abb.1). Die Veränderung betrifft, entsprechend der makroskopisch beschriebenen Alteration, symmetrisch das tiefe Marklager von Frontal-, Parietal-, Temporal- und Occipitallappen, sowie den größten Teil des Balkens. Da überall die U-Fasern verschont sind, gehört dieser

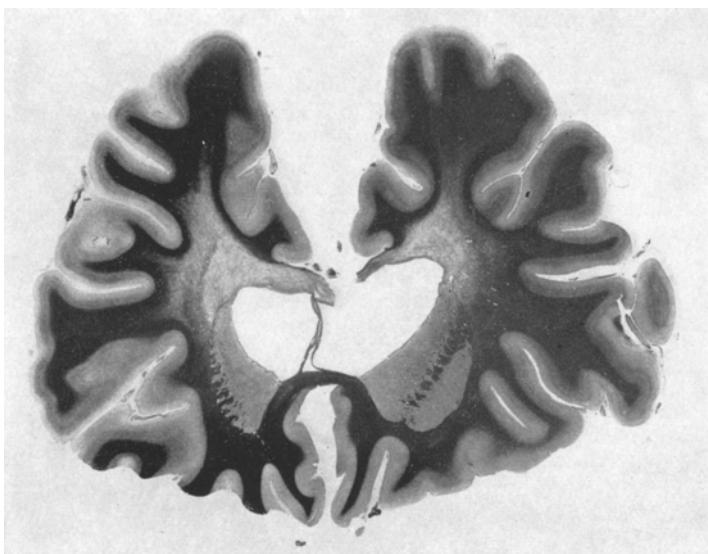


Abb. 1. Frontalschnitt durch das Stirnhirn. Markscheidenfärbung nach HEIDENHAIN. Natürliche Größe

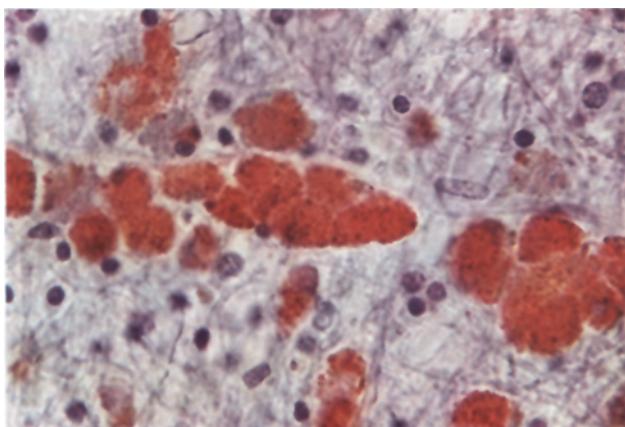


Abb. 2. Gemästete Glia im subkortikalen Marklager. Trypaflavin-p-Dimethylaminobenzaldehyd-Hämatoxylin. 567fach

Fall in die Reihe der periventrikulären Leukodystrophien (Typ I) (SCHOLZ 1962). An Hand von Versilberungen erkennt man, daß die Achsenzylinder im Zentrum der Entmarkung untergegangen sind. Gegen den Rand der Entmarkung zu sieht man neben gequollenen Axonen, die sich auf weite Strecken hin verfolgen lassen, solche, die mit einer klobigen Aufreibung enden. Die Achsenzylinder der U-Fasern sind gut erhalten. Das Nissl-Bild läßt im Bereich von Rinde und Stammganglien

keine pathomorphologischen Veränderungen erkennen. Im Mark jedoch wird das Bild von zahlreichen Körnchenzellen beherrscht, daneben sieht man hin und wieder progressiv veränderte Astrocyten und vereinzelt perivasculäre Rundzellinfiltrate. Der granuläre Inhalt der Körnchenzellen erweist sich mit der Trypaflavin-p-Dimethylaminobenzaldehyd-Methode als stark Sulfatid-haltig (Abb. 2). Die in der gemästeten Glia dichtgepackten Sulfatidgranula kommen auch vereinzelt frei im Gewebe liegend vor.

Bevorzugt finden sich die Speicherzellen in der Umgebung der Markgefäß, ganz vereinzelt sieht man auch Granula in der Umgebung von marknahen Rindengefäßen. Mit Sudan III färben sich die Ablagerungen nur blaßrosa und mit essigsaurem Kresylviolett braun metachromatisch. Im Holzer-Präparat zeigt sich im Bereich der Entmarkung eine starke anisomorphe Fasergliose. Das Kleinhirn ist von der Entmarkung verschont, lediglich in der Umgebung des Nucl. dentatus ist das Markscheidenbild leicht aufgehellt. Das Kleinhirnmark ist durchsetzt von gruppenförmig zusammengelagerten, mit Sulfatidgranula gemästeten Gliazellen. Die Nervenzellen des Zahnkernes zeigen eine über das Normalmaß hinausgehende granuläre Lipoideinlagerung, welche in vereinzelten Zellen eine schwach positive Reaktion auf Sulfatide gibt. Diese Granula haben aber, abgesehen von ihrem geringeren Schwefelsäureestergehalt, einen wesentlich größeren Durchmesser als die Sulfatidgranula in der Glia. Auch im Mittelhirn lassen sich in einigen Nervenzellen des Oculomotoriuskernes diese größeren, schwach positiven Granula nachweisen. Im Bereich der Pyramidenbahnen ist das Markscheidenbild aufgehellt, hier treten die Speicherzellen in besonders großer Anzahl auf. Das läßt sich, angefangen von den Hirnschenkeln über Brücke und Medulla oblongata bis hinab ins Rückenmark feststellen. Daneben finden sich verstreut kleine Gruppen beladener Gliazellen in Mittelhirn- und Brückenhaube, im Vließ der unteren Olive, in oberflächlichen Anteilen der Hinterstränge und entlang der Caudafasern. Hier und da sieht man perivasculär Fettkörnchenzellen, die sich mit Sudan III leuchtend rot tingieren.

Besprechung

Es handelt sich um einen Erwachsenenfall von metachromatischer Leukodystrophie der Erscheinungsreihe I (SCHOLZ 1962). Klinisch bot die Patientin ein Bild, welches sich durch remissionslose Progredienz auszeichnet. Während der vierjährigen Krankheitsdauer kam es, unter ständigem körperlichem Rückgang, zum hochgradigen intellektuellen Abbau mit zunehmender Ausprägung zentralnervöser Lähmungsscheinungen. Wegen des schließlich starken Marasmus ließ sich eine interkurrente Infektion nicht mehr beherrschen, so daß die Patientin im Alter von $32\frac{1}{2}$ Jahren verstarb. Der durch die Seitenbetonung vorgetäuschte Herd-

charakter des neurologischen Bildes, der Intentionstremor, die skandierende Sprache, die hinzukommende Blasen-Mastdarmlähmung, die leichte Euphorie und das Zwangslachen und -weinen führten, zumal im Hinblick auf das Erkrankungsalter, zur Diagnose einer Encephalomyelitis disseminata. So zeigt auch dieser Fall wieder, daß die klinische Diagnose einer metachromatischen Leukodystrophie, besonders bei Erwachsenen, sehr schwierig, wenn nicht gar unmöglich ist, wenn man von diagnostischen Spezialmethoden absieht. Diese beruhen auf dem Nachweis von Sulfatidgranula im Urinsediment und mit Hilfe der Nervenbiopsie (AUSTIN 1957, THIEFFRY u. LYON 1959, HAGBERG, SOURANDER u. THORÉN 1962). Sowohl in Nierenepithelien als auch in peripheren Nerven werden nämlich diese charakteristischen Granula gebildet. Da die Wahrscheinlichkeit, Sulfatidgranula im peripheren Nerven nachzuweisen wesentlich größer ist als im Urinsediment und darüber hinaus die Fehlerquellen beim Nachweis im histologischen Präparat auszuschließen sind, ist die Nervenbiopsie die aussichtsreichste Methode, um die Diagnose einer metachromatischen Leukodystrophie intra vitam zu sichern. Das neuropathologische Bild der Erkrankung ist im Gegensatz zu den vielgestaltigen klinischen Symptomen gut durch das massenhafte Auftreten von Sulfatidgranula im entmarkten, sklerosierten Marklager der Großhirnhemisphären charakterisiert. Die Menge der Ablagerungen, sowie ihr Verteilungsmuster hängen im wesentlichen von zwei Faktoren ab: 1. der Intensität des Prozesses und 2. den lokalen Unterschieden von chemischen und stoffwechselphysiologischen Bedingungen des Hirngewebes. Die Ursache der Erkrankung ist in einem Enzymdefekt zu suchen. Es handelt sich um einen fehlerhaften Bau der Cerebrosidsulfatase, dem Enzym also, das für den Abbau der Cerebrosidschwefelsäureester verantwortlich ist (MEHL u. JATZKEWITZ 1963). Demnach ist der erste Faktor, die Intensität des Prozesses, direkt der Stärke des Enzymschadens korreliert. Eine quantitative Bestimmung mangelnder Cerebrosidsulfataseaktivität zu diagnostischen Zwecken liegt aber bisher wegen technischer Schwierigkeiten nicht im Bereich unserer Möglichkeiten. Einen gewissen Anhalt für die Prozeßintensität geben jedoch Erkrankungsalter und Verlaufsdauer. So haben kombinierte biochemisch-histochemische Untersuchungen gezeigt, daß ein kindlicher, kurz verlaufener Fall wesentlich stärkere Sulfatidanreicherung zeigt, als ein Erwachsenenfall mit sehr langer Verlaufszeit (JATZKEWITZ, PILZ u. HOLLÄNDER 1964). Das läßt sich gut erklären, wenn man annimmt, daß im kindlichen Fall ein stärkerer Enzymschaden vorliegt. Dieser kann bald zu einer raschen Sulfatidanhäufung führen, während im adulten Fall eine nur geringe Enzymabnormität zunächst lange latent bleibt, bis dann eine langsam zunehmende Entgleisung des Sulfatidstoffwechsels einsetzt. Erwachsenenfälle, die über viele Jahre verlaufen, sind aber Ausnahmen. Häufiger

beobachtet man, wie bei dem hier mitgeteilten Fall, kürzere Verläufe (siehe Teil II). Demnach führt in der Regel also auch die lange latent bleibende Stoffwechselstörung wenige Jahre nach Einsetzen der Dekompensation zum Tode. Trotz dieser relativ kurzen Verlaufsdauer beim Erwachsenen ist die absolute Anreicherung von Sulfatiden gegenüber etwa gleichlang verlaufenden infantilen Fällen verhältnismäßig gering (das $2\frac{1}{2}$ fache des Normalwertes gegenüber dem 6- bis 8fachen bei kindlichen Fällen [JATZKEWITZ, PILZ u. HOLLÄNDER 1964]). Der Grund für diese Diskrepanz liegt wohl, abgesehen vom Ausmaß des Enzymschadens, in der beim Kind größeren Umsatzrate der Sulfatide. Wie „turn over“-Studien zeigen (GREEN u. ROBINSON 1960, DAVISON u. GREGSON 1962), erreicht der Sulfatidumsatz zur Zeit der Markreifung sein Maximum, um anschließend auf sehr niedrige Werte zu sinken. Das Verteilungsmuster der pathomorphologischen Veränderungen bei der metachromatischen Leukodystrophie hängt wohl in der Hauptsache vom zweiten Faktor, den lokalen Bau- und Stoffwechselunterschieden des Hirngewebes, ab. Besonders auffallend ist in diesem Zusammenhang die häufige Verschonung der U-Faserregion vom Markzerfall. Die genaue Ursache für diese, auch bei anderen Entmarkungsprozessen zu beobachtende Erscheinung ist noch unbekannt und beruht nicht auf einer differenten Lipoidzusammensetzung der U-Fasermarkscheiden, wie sich durch quantitative Lipoiduntersuchungen am Normalhirn zeigen läßt. Ebenso ist noch ungeklärt, aus welchem Grund bei der Sulfatidspeicherung in Nervenzellen ganz bestimmte Regionen, wie das Kerngebiet des Oculomotorius und der Nucleus dentatus, bevorzugt werden.

Bemerkenswert ist, daß die Sulfatide in Nervenzellen an größeren Granula abgelagert werden als in der Glia. Der Mangel an Sudan-positiven Fettkörnchenzellen beruht auf der fast völligen Abwesenheit von Cholesterinestern, einer Verbindung, die beim sudanophilen Abbau in großer Menge anfällt.

Zusammenfassung

Es wird ein Fall metachromatischer Leukodystrophie beim Erwachsenen mitgeteilt. Es handelt sich um eine $32\frac{1}{2}$ Jahre alt gewordene Frau, die im Alter von 28 Jahren mit Konzentrationsmangel und einer zunehmenden Schwäche im rechten Bein erkrankte. In der Folgezeit kam es zu Blasenmastdarmstörungen und erheblichem intellektuellem Abbau. Nach vierjähriger Krankheitsdauer erlag die körperlich stark reduzierte Patientin einer Bronchopneumonie.

Die neuropathologische Untersuchung ergibt das typische Bild der Sklerosierung und Entmarkung beider Großhirnhemisphärenmarklager mit Verschonung der U-Fasern. Das histologische Bild wird beherrscht

durch das massenhafte Auftreten von Sulfatidgranula hauptsächlich innerhalb von Körnchenzellen. Die biochemischen Grundlagen der Erkrankung werden diskutiert.

Literatur

- AUSTIN, J. H.: Metachromatic form of diffuse cerebral sclerosis I. Diagnosis during life by urine sediment examination. *Neurology (Minneap.)* **7**, 415—426 (1957).
- DAVISON, A. N., and N. A. GREGSON: The physiological role of cerebron sulfuric acid (sulfatide) in the brain. *Biochem. J.* **85**, 558 (1962).
- GREEN, J. P., and J. D. ROBINSON: Cerebroside sulfate (sulfatide A) in some organs of the rat and in a mast cell tumor. *J. biol. Chem.* **235**, 1621 (1960).
- HAGBERG, B., P. SOURANDER, and L. THORÉN: Peripheral nerve changes in the diagnosis of metachromatic leukodystrophy. *Acta paediat. (Uppsala) Suppl.* **135**, 63—71 (1962).
- HIRSCH, T. v., u. J. PEIFFER: Über histologische Methoden in der Differentialdiagnose von Leukodystrophien und Lipoidosen. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **194**, 88—104 (1955).
- HOLLÄNDER, H.: A staining method for cerebroside-sulfuric-esters in brain tissue. *J. Histochem. Cytochem.* **11**, 118 (1963).
- Der histochemische Nachweis von Schwefelsäureestern mit Trypaflavin. *Histochem.* **3**, 387—395 (1964).
- JATZKEWITZ, H.: Zwei Typen von Cerebrosidschwefelsäureestern als sogenannte „Prälimoide“ und Speichersubstanzen bei der Leukodystrophie Typ Scholz (metachromatische Form der diffusen Sklerose). *Hoppe Seylers Z. physiol. Chem.* **311**, 279—282 (1958).
- H. PILZ u. H. HOLLÄNDER: Biochemische und vergleichende histochemische Untersuchungen in umschriebenen Gebieten des Gehirns bei Fällen von infantiler und adulter metachromatischer Leukodystrophie. *Acta neuropath. (Berl.)* (im Druck) (1964).
- MEHL, E., u. H. JATZKEWITZ: Über ein Cerebrosid-schwefelsäureester spaltendes Enzym aus Schweineniere. *Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem.* **331**, 292—294 (1963).
- SCHOLZ, W.: Über die Ausbreitung des Entmarkungsvorganges bei den Metachromatischen Leukodystrophien. *Livre Jubilaire Dr. L. VAN BOGAERT*, p. 704—712. Les Editions „Acta Medica Belgica“, Brüssel 1962.
- THIEFFRY, S., et G. LYON: Diagnostic d'un cas de leukodystrophie metachromatique (type Scholz) par la biopsie d'un nerf périphérique. *Rev. neurol.* **100**, 452—456 (1959).

Dr. H. HOLLÄNDER,
8 München 23, Kraepelinstr. 2